

Peran Serum IL-6 dan CA-125 Prabedah sebagai Prediktor Resektabilitas Tumor pada Kanker Ovarium Tipe Epitel

ANDI KURNIADI, YUDI M. HIDAYAT, DODI SUARDI, HERMAN SUSANTO, GATOT N.A.W., HERU PRAYITNO

Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Diterima: 4 Juli 2017; Direview: 27 September 2017; Disetujui: 1 November 2017

ABSTRACT

The success of ovarian cancer therapy is determined by optimal cytoreduction performed prior to chemotherapy. Maximum residual tumor after cytoreduction and before chemotherapy is essential for prognosis. Factors affecting tumor mass resectability are the surgeon, location of the mass, ascites more than 1000 mL, carcinomatosis, mass in lymph nodes more than 1 cm, mass at the liver parenchyma, large mass up to diaphragm and pre-operative CA-125 > 500 MIU / L will increase the likelihood of suboptimal cytoreduction. IL-6 and CA-125 play a role in the occurrence of those factors, so both examinations are expected to improve the prediction of cytoreduction resectability and determine the appropriate choice for the treatment of ovarian cancer, either cytoreduction or neoadjuvant chemotherapy. The design of this study is cross sectional that is by examining patients suspected of ovarian malignancy, checking for their preoperative IL-6 and CA-125 levels and their resectability. Data analysis done by univariate and bivariate. For categorical data tested by chi-square test or Exact Fisher test, significance test used unpaired T test or Mann Whitney test. Analysis of numerical variables by numerical using Pearson correlation analysis or Spearman correlation analysis as well as correlation between numerical variables with nominal variables using Eta Correlation test. The data obtained is recorded in a special form and then processed with SPSS version 24.0 for Windows

Patients collected during the study period were 54, where only 36 people met the inclusion and exclusion criteria. It was found that most subjects were aged 40–64 years (77.8%), mean value of CA-125 for suboptimal cytoreduction group was higher than optimal cytoreduction (1099.75 + 1242.555 vs 311.23 + 160.165), which is statistically significant, $p = 0.000$ (p value <0.05), CA 125 cut off point in this research was 432 with sensitivity value of 72.2% and specificity value of 77.88%. The mean value of IL-6 for the suboptimal cytoreduced group was greater than the optimized cytoreduction (137.72 + 107.658 vs 62.20 + 66.330), which is statistically significant, $p = 0.009$ (p value <0.05), IL-6 cut off point at this study was 64.9 with a sensitivity of 72.2% and a specificity of 72.2%. There was a positive correlation with a strong correlation strength between CA-125 levels and the operating outcome, $p = 0.012$ (p <0.05), there was a positive correlation with a small correlation strength between IL-6 levels and the outcome of surgery, $p = 0.016$ (p <0.05) and there was correlation between IL-6 and CA-125 presurgery with operating outcome (suboptimal and optimal cytoreduction) with cut off point 418.5 with sensitivity value 88.9% and specificity value 72.2%.

Conclusion: There is a correlation between the levels of IL-6 and CA-125 and ovarian cancer resectability.

Keyword: ovarian cancer, IL-6, CA-125, resectability, suboptimal cytoreduction and optimal cytoreduction

ABSTRAK

K keberhasilan terapi kanker ovarium ditentukan oleh optimalnya sitoreduksi yang dilakukan sebelum pemberian kemoterapi. Maksimal residual tumor setelah sitoreduksi dan sebelum kemoterapi sangat penting untuk prognosis. Faktor-faktor yang memengaruhi resektabilitas massa tumor adalah operator, lokasi massa, asites lebih dari 1000 mL, karsinomatosis, massa di limfa lebih dari 1 cm, massa di parenkim hati, massa yang besar sampai ke diafragma, dan kadar CA-125 pre-operatif > 500 mIU/L akan meningkatkan kemungkinan sitoreduksi suboptimal. IL-6 dan CA-125

KORESPONDENSI:

Andi Kurniadi, dr.,
SpOG., Mkes,
Departemen Obstetri
dan Ginekologi RSHS/
FK UNPAD Bandung, Jl.
Pasteur no. 38 Bandung,
Jawa Barat 40161
Tlp 022-2032216,
E-mail:
andikurniadi@yahoo.com

berperan dalam terjadinya faktor-faktor tersebut sehingga pemeriksaan kedua-duanya diharapkan dapat meningkatkan prediksi resektabilitas sitoreduksi dan menentukan pilihan tatalaksana kanker ovarium yang tepat, yaitu sitoreduksi atau kemoterapi neoadjuvan.

Rancangan penelitian ini adalah *cross sectional*, yaitu dengan melakukan pemeriksaan kadar IL-6 dan CA-125 prabedah penderita tersangka keganasan ovarium, kemudian dilihat resektabilitasnya. Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariate. Untuk data kategorik diuji dengan uji *chi-square* atau uji *Exact Fisher*. Uji kemaknaan digunakan uji T tidak berpasangan atau uji *Mann Whitney*. Analisis variabel numerik dengan numerik menggunakan analisis korelasi Pearson atau analisis korelasi Spearman serta korelasi antara variabel numerik dengan variabel nominal menggunakan uji Korelasi *Eta*. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus, kemudian diolah dengan program SPSS versi 24.0 for Windows.

Pasien yang berhasil dikumpulkan selama periode penelitian sebanyak 54 orang, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi hanya 36 orang. Diperoleh data bahwa subjek terbanyak adalah usia 40–64 tahun (77,8%). Nilai rerata CA-125 untuk kelompok sitoreduksi suboptimal lebih besar dibandingkan dengan sitoreduksi optimal ($1099,75 \pm 1242,555$ vs $311,23 \pm 160,165$), bermakna secara statistik $p = 0,000$ (nilai $p < 0,05$). *Cut off point* CA 125 pada penelitian ini adalah 432, nilai sensitivitas 72,2% dan nilai spesifisitas 77,88%. Nilai rerata IL-6 untuk kelompok sitoreduksi suboptimal lebih besar dibandingkan dengan sitoreduksi optimal ($137,72 + 107,658$ vs $62,20 + 66,330$) bermakna secara statistik $p = 0,009$ (nilai $p < 0,05$). *Cut off point* IL-6 pada penelitian ini adalah 64,9 dengan sensitivitas 72,2% dan spesifisitas 72,2%. Terdapat korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang cukup kuat antara kadar CA-125 dengan luaran operasi $p = 0,012$ ($p < 0,05$). Terdapat korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang kecil (tidak erat) antara kadar IL-6 dengan luaran operasi, $p = 0,016$ ($p < 0,05$). Terdapat korelasi antara kadar IL-6 dan CA-125 prabedah dengan luaran operasi (sitoreduksi suboptimal dan optimal) dengan *cut off point* 418,5; nilai sensitivitas 88,9% dan nilai spesifisitas 72,2%.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat korelasi antara kadar IL-6 dan CA-125 prabedah dengan resektabilitas kanker ovarium.

Kata Kunci: kanker ovarium, IL-6, CA-125, resektabilitas, Sitoreduksi suboptimal dan sitoreduksi optima

PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan keganasan ginekologi yang paling letal. Diperkirakan kasus baru di Amerika pada tahun 2014 adalah 21.980 kasus dan 14.720 meninggal.¹ Insidennya meningkat dengan bertambahnya usia. Usia rata-rata penderita kanker ovarium adalah 63 tahun dan 70% di antaranya

adalah stadium lanjut. Tipe epitel merupakan 90% dari semua kanker ovarium.^{2,3}

Meningkatnya stadium penyakit menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Pada stadium lanjut, sering diperoleh adanya metastasis intraabdomen dan organ jauh sehingga akan menurunkan angka kesintasan 5 tahun menjadi 12–30% dibandingkan dengan stadium dini yang mencapai 50–90%.⁴

Pada stadium lanjut, faktor-faktor yang memengaruhi prognosis adalah volume residu tumor, keadaan umum pasien, stadium, usia pasien, dan tipe histologi. Diperkirakan hanya 26% kasus kanker ovarium stadium lanjut dapat dilakukan sitoreduksi optimal. Pasien yang menjalani operasi sitoreduksi optimal dengan sisa massa tumor < 1 cm memiliki masa kesintasan 22 bulan lebih lama jika dibandingkan dengan pasien yang menjalani operasi sitoreduksi suboptimal.^{5,6}

Terapi optimal pada kanker ovarium stadium lanjut adalah operasi sitoreduksi diikuti dengan kemoterapi adjuvan. Operasi sitoreduksi merupakan faktor prognostik yang paling penting untuk *survival*. Hal ini dibuktikan dengan beberapa penelitian retrospektive.⁶ Residu tumor setelah sitoreduksi dan sebelum kemoterapi sangat penting untuk prognosis. Definisi dari optimal sitoreduksi adalah bila residu tumor kurang dari 1 cm. Sitoreduksi optimal berhubungan dengan sensitivitas terhadap kemoterapi dan penambahannya *survival*. Studi GOG membuktikan bahwa *survival* akan bertambah jika residu tumor kurang dari 1 cm.^{7,8,9,10}

Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi resektabilitas massa saat dilakukan laparotomi, yaitu operator dan lokasi massa. Akan lebih sulit mengambil sebanyak mungkin massa tumor bila letaknya di diafragma, parenkim hepar, bagian bawah intestin, atau pada porta hepatica. Berdasarkan literatur lain didapatkan bahwa asites lebih dari 1000 mL, karsinomatosis peritoneum, massa di limfa lebih dari 1 cm, massa di parenkim hati, massa yang besar sampai ke diafragma, dan kadar CA-125 pre-operatif > 500 mIU/L akan meningkatkan kemungkinan sitoreduksi suboptimal.^{11,12,13}

Semakin lanjut stadium penyakit, dapat menimbulkan masalah pada penanganannya karena operasi sitoreduksi pada kanker ovarium stadium lanjut sering tidak optimal. Hal ini sulit untuk diprediksi sebelumnya. Beberapa kepustakaan menganjurkan untuk pemberian kemoterapi

neoadjuvant sebelum operasi untuk meningkatkan resektabilitas.¹⁴

Beberapa acuan prabedah untuk pemberian kemoterapi neoadjuvant adalah massa tumor yang sulit digerakkan serta kadar *Cancer antigen-125* (CA-125) lebih dari 500 IU/mL. Hal ini masih sulit distandardisasi karena interpretasi pergerakan tumor bersifat subjektif dan CA-125 bisa meningkat pada beberapa keadaan yang tidak berhubungan dengan kanker ovarium.¹⁴

Berbagai parameter telah dievaluasi dalam memprediksi keberhasilan sitoreduksi, tetapi belum ditemukan standar pemeriksaan yang sesuai. Hal ini mendorong peneliti untuk mencari parameter lain dalam menentukan penatalaksanaan kanker ovarium stadium lanjut, yaitu operasi atau pemberian kemoterapi neoadjuvan. Parameter ini di antaranya adalah menentukan kadar Interleukin 6 (IL-6) sebelum operasi.¹²

Pada penelitian ini akan diteliti kadar serum IL-6 prabedah yang berperan dalam inisiasi, promosi, invasi, dan metastasis sel tumor dan CA-125 yang umumnya digunakan untuk memprediksi keganasan ovarium. Pada penelitian ini, CA-125 akan digabungkan dengan IL-6 dalam memprediksi resektabilitas massa tumor.

MATERI DAN METODE

Rancangan penelitian ini adalah *cross sectional*, yaitu dengan melakukan pemeriksaan kadar IL-6 dan CA-125 prabedah pada semua penderita tersangka keganasan ovarium, kemudian dilihat resektabilitasnya.

Subjek penelitian adalah penderita dengan tersangka keganasan ovarium yang dirawat untuk menjalani operasi di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, pada periode penelitian. Sampel penelitian adalah sebagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi, sampai terpenuhi jumlah sampel yang diinginkan.

Variabel dependen adalah resektabilitas massa tumor, sedangkan variabel independen adalah kadar IL-6 serum dan kadar CA-125 serum prabedah.

Pada penelitian ini, peneliti melakukan dua tahapan kerja, yaitu mengumpulkan sampel darah dari semua penderita tersangka keganasan ovarium tipe epitelial untuk melakukan pemeriksaan kadar IL-6 dan CA-125 prabedah; serta mencatat hasil operasi pasien tersebut. Data pasien didapatkan dari Poli Onkologi Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, dan laporan operasi dari rekam medis pasien.

Berdasarkan data yang diperoleh, peneliti akan membuat sistem skoring untuk memprediksi resektabilitas operasi berdasarkan kadar IL-6 dan CA-125 prabedah.

Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariate. Untuk data kategorik diuji dengan uji *chi-square* atau uji *Exact Fisher*, uji kemaknaan digunakan uji T tidak berpasangan atau uji *Mann Whitney*. Analisis variabel numerik dengan numerik menggunakan analisis korelasi Pearson atau analisis korelasi Spearman. Sedangkan analisis korelasi antara variabel numerik dengan variabel nominal menggunakan uji korelasi Eta. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus, kemudian diolah dengan program SPSS versi 24.0 for Windows

Pengambilan sampel dilakukan mulai Agustus 2016 hingga terpenuhinya sampel penelitian dari ruangan Kemuning dan Alamanda, serta Poli Rawat Jalan Onkologi Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Pemeriksaan IL-6 dilakukan di Laboratorium Prodia Jl. Wastukencana, Bandung; sedangkan CA-125 telah diperiksa sebelumnya, yaitu saat pasien berobat di Poli Onkologi.

HASIL

Pasien yang berhasil dikumpulkan selama periode penelitian sebanyak 54 orang, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi hanya 36 orang, dan setelah dilakukan uji statistik sampel penelitian layak untuk dibandingkan.

Tabel 1: Usia subjek penelitian

Usia	Jumlah	%
19 – 39	4	11,1
40 – 64	28	77,8
>65	4	11,1

Keterangan: Untuk data kategorik disajikan dengan persentase.

Tabel 2: Perbandingan kadar CA-125 berdasarkan luaran operasi

Variabel	Sitoreduksi		Nilai P
	Optimal	Suboptimal	
Kadar CA-125			0,000**
X (SD)	311,23(160,165)	1099,75(1242,555)	
Rentang	560,00	4805,00	

Keterangan: Uji normalitas untuk kadar CA-125 pada kedua kelompok penelitian diketahui bahwa berdasarkan uji *Shapiro Wilks* menunjukkan data tidak berdistribusi normal. Oleh sebab itu, uji statistik yang digunakan adalah uji *Mann Whitney*; nilai kemaknaan $p < 0,05$. Tanda ** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistik.

Tabel 3: Perbandingan kadar IL-6 berdasarkan Luaran operasi

Variabel	Sitoreduksi		Nilai P
	Optimal	Suboptimal	
Kadar IL-6			0,009**
X (SD)	62,20(66,330)	137,72(107,658)	
Rentang	275,90	333,10	

Keterangan: Uji normalitas untuk kadar IL-6 pada kedua kelompok penelitian diketahui bahwa berdasarkan uji *Shapiro Wilks* menunjukkan data tidak berdistribusi normal. Oleh karena itu, uji statistik yang digunakan adalah uji *Mann Whitney*; nilai kemaknaan $p < 0,05$. Tanda ** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistik.

Tabel 4: Korelasi antara kadar CA-125 dengan luaran operasi

Variabel	Koefisien korelasi R	Nilai P
Kadar CA-125	0,416	0,012**
Luaran operasi		

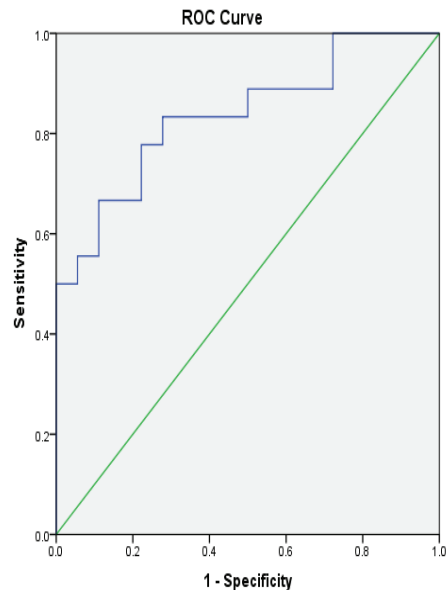
Keterangan: r = korelasi *Eta* (korelasi antara variabel numerik dengan variabel nominal)

Tabel 5: Korelasi antara kadar IL-6 dengan luaran operasi

Variabel	Koefisien korelasi R	Nilai P
Kadar IL-6	0,399	0,016
Luaran operasi		

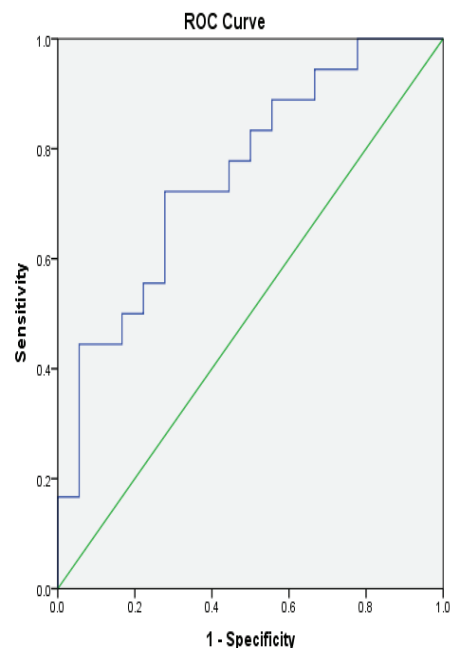
Keterangan: r = korelasi *Eta* (korelasi antara variabel numerik dengan variabel nominal)

Dari hasil penelitian ini dicoba untuk dibuat hubungan antara kadar IL-6 dan CA-125, dengan harapan rumus yang dibuat dapat pula dijadikan salah satu pertimbangan dalam menentukan resektabilitas massa. Telah diketahui dari tabel sebelumnya bahwa *cut of point* IL-6 pada penelitian ini adalah 64,9 sehingga oleh peneliti ditentukan kadar IL-6 $< 64,9$ diberi nilai 1, sedangkan bila $\geq 64,9$ diberi nilai 2. Kemudian dikalikan dengan kadar CA-125 dan dihitung *cut off point*-nya. Diperoleh hasilnya adalah 418,5 dengan nilai sensitivitas 88,9% dan nilai spesifisitas 72,2%.



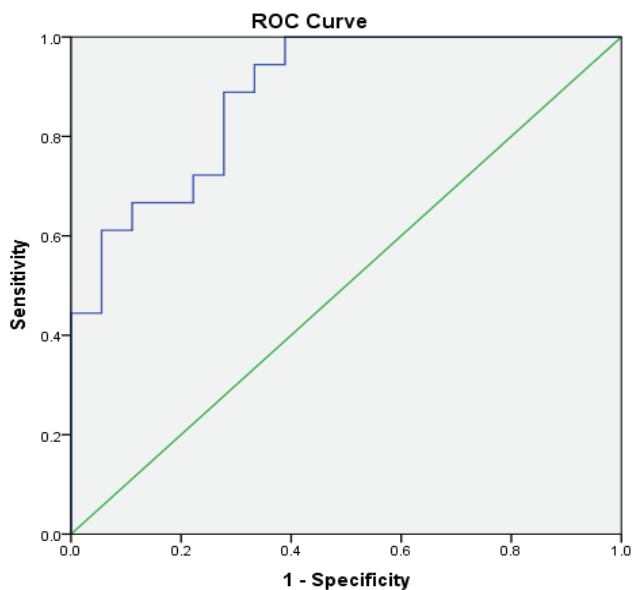
Gambar 1: Kadar CA-125 serum prabedah serta hasil sitoreduksi

Keterangan: Nilai AUC (*area under the curve*) yang diperoleh dari metode ROC adalah sebesar 83,6% dengan nilai p sebesar 0,001. Artinya, nilai tersebut adalah signifikan. AUC 83,6% artinya kadar CA 125 dapat digunakan untuk memprediksi luaran operasi secara tepat pada 31 pasien dari total 36 pasien. *Cut off point* CA 125 pada penelitian ini adalah 432 dengan nilai sensitivitas 72,2% dan nilai spesifisitas 77,88%.



Gambar 2: Kadar IL-6 serum prabedah serta hasil sitoreduksi

Keterangan: Nilai AUC (*area under the curve*) yang diperoleh dari metode ROC adalah 75,3% dengan nilai p sebesar 0,009, yang berarti signifikan. AUC 75,3% artinya kadar IL-6 dapat digunakan untuk memprediksi luaran operasi secara tepat pada 28 pasien dari total 36 pasien. *Cut off point* IL-6 pada penelitian ini adalah 64,9 dengan nilai sensitivitas 72,2% dan nilai spesifisitas sama dengan sensitivitas, yaitu 72,2%.



Gambar 3: Analisis skor kombinasi IL-6 dan CA-125 terhadap luaran operasi

Keterangan: Nilai AUC yang diperoleh dari metode ROC adalah sebesar 88,6%. Ini berarti rumus ini dapat digunakan untuk memprediksi luaran operasi secara benar untuk 32 pasien dari total 36 pasien.

PEMBAHASAN

Usia dianggap sebagai salah satu faktor risiko karena kanker ovarium cenderung ditemukan pada wanita tua. Insidennya adalah pada usia 60 hingga 64 tahun. Pada penelitian ini, insiden terbanyak adalah usia 40 hingga 64 tahun, sebanyak 77,8%.¹⁵ Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Sieagel dan Reis yang menyatakan bahwa kanker ovarium paling sering terjadi pada usia perimenopause (60%) dan semakin meningkat dengan bertambahnya usia. Usia rata-rata penderita kanker ovarium adalah 63 tahun, 70% datang pada stadium lanjut dan 90% kanker ovarium jenisnya adalah epitel.¹⁻³

Meningkatnya stadium penyakit menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Pada stadium lanjut, sering diperoleh adanya metastasis intraabdomen dan organ jauh sehingga akan menurunkan angka kesintasan 5 tahun menjadi 12–30% dibandingkan dengan stadium dini yang mencapai 50–90%.⁴

Terapi optimal pada kanker ovarium stadium lanjut adalah operasi sitoreduksi diikuti dengan kemoterapi platinum dan taxane. Operasi sitoreduksi merupakan faktor prognostik yang paling penting untuk survival. Hal ini dibuktikan dengan beberapa penelitian retrospektif.¹⁶ Maksimal residual tumor

setelah sitoreduksi dan sebelum kemoterapi sangat penting untuk prognosis. Definisi optimal sitoreduksi adalah bila residual tumor kurang dari 1 cm. Sitoreduksi optimal berhubungan dengan sensitivitas terhadap kemoterapi dan penambahana survival. Studi GOG menunjukkan bahwa survival akan bertambah jika residual tumor kurang dari 1 cm.^{7,8,9,10}

Pada stadium lanjut, faktor-faktor yang memengaruhi prognosis adalah volume residu tumor, keadaan umum pasien, stadium, usia pasien, dan tipe histologi. Diperkirakan hanya 26% kasus kanker ovarium stadium lanjut dapat dilakukan sitoreduksi optimal. Pasien yang menjalani operasi sitoreduksi optimal dengan sisa massa tumor <1 cm memiliki masa kesintasan 22 bulan lebih lama jika dibandingkan dengan pasien yang menjalani operasi sitoreduksi suboptimal.^{5,6}

Penilaian prabedah yang akurat terhadap derajat keganasan serta perluasan metastasis merupakan hal yang sangat penting untuk sitoreduksi. Idealnya, penilaian prabedah berdasarkan kombinasi beberapa faktor, yaitu karakteristik klinis yang diperoleh dari pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang (pencitraan, penanda tumor atau bahkan laparoskopi). Faktor-faktor ini harus menjadi pertimbangan operator sehingga sitoreduksi optimal dapat tercapai serta mengurangi morbiditas dan mortalitas pasca-operasi.^{17,18}

Beberapa *tumor marker* telah diteliti hubungannya dengan stadium kanker ovarium, resektabilitas operasinya, serta ketahanan hidup penderitanya. Peningkatan *tumor marker* ini sering dihubungkan dengan stadium lanjut.

Hingga saat ini, CA-125 masih dianggap sebagai standar *tumor marker* untuk kanker ovarium. Kadar CA-125 serum digunakan untuk memonitor respons terhadap kemoterapi, relaps, serta progresivitas kanker ovarium.

Sebuah penelitian yang dilakukan di Iran mengenai kemampuan CA-125 prabedah dalam memprediksi keberhasilan sitoreduksi optimal menghasilkan satu kesimpulan bahwa CA-125 prabedah tidak dapat digunakan sebagai prediktor utama dalam menentukan keberhasilan sitoreduksi optimal.¹⁹

Penelitian lain menyebutkan bahwa kemungkinan keberhasilan sitoreduksi optimal akan menurun seiring dengan tingginya kadar CA-125. Disebutkan pula bahwa kadar CA-125 prabedah < 500 U/mL memiliki nilai yang lebih baik dalam memprediksi keberhasilan sitoreduksi optimal. Nilai sensitivitas yang dimilikinya 78%, spesifisitas 73%, *positive*

predictive value 78%, dan *negative predictive value* 73%.

Pada penelitian ini, didapatkan kadar Ca 125 prabedah pada sitoreduksi suboptimal lebih besar daripada sitoreduksi optimal dengan rerata kadar CA-125 berturut-turut 1099,75 dengan standar deviasi sebesar 1242,555; dan 311,23 dengan standar deviasi sebesar 160,165. Hasil ini secara statistik bermakna, dengan nilai $p < 0,05$. Berdasarkan korelasi Eta juga terdapat korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang cukup kuat antara kadar CA-125 dengan luaran operasi dengan nilai $p = 0,012$ ($p < 0,05$).

Cut of point kadar Ca 125 pada penelitian ini adalah 432 U/ml sehingga kemungkinan sitoreduksi optimal akan menurun bila kadar CA-125 prabedah > 432 U/ml dengan nilai sensitivitas 72,2% dan nilai spesifisitas 77,88%.

Literatur lain menyebutkan bahwa satu studi metaanalisis yang dilakukan untuk mengkaji hubungan kadar CA-125 serum prabedah dengan risiko sitoreduksi suboptimal menyatakan bahwa kadar CA-125 merupakan salah satu faktor risiko sitoreduksi suboptimal dan penting untuk rencana penatalaksanaan yang tepat.^{20,21,22}

Penelitian yang dilakukan oleh Memarzadeh dkk., tentang kadar CA-125 prabedah sebagai prediktor untuk sitoreduksi optimal memberikan hasil yaitu masih kontroversial. Pada penelitian ini, sitoreduksi optimal berhasil dilakukan terhadap 73% pasien. Nilai rata-rata CA-125 pasien yang menjalani sitoreduksi optimal adalah 569 U/mL, sedangkan nilai rata-rata CA-125 pasien yang menjalani sitoreduksi suboptimal adalah 1520 U/mL. Sensitivitas dan spesifisitas yang diperoleh adalah 58% dan 54% sehingga disimpulkan bahwa CA-125 merupakan prediktor yang lemah.²³

Berbagai parameter telah dievaluasi dalam memprediksi keberhasilan sitoreduksi, tetapi belum ditemukan standar pemeriksaan yang sesuai. Hal ini mendorong peneliti untuk mencari parameter lain dalam menentukan penatalaksanaan kanker ovarium stadium lanjut, yaitu operasi atau pemberian kemoterapi neoajuvan. Parameter ini di antaranya adalah menentukan kadar Interleukin – 6 (IL-6) prabedah.¹²

IL-6 merupakan sitokin pleotropik yang mempunyai peran penting dalam sistem imun dalam merespons terhadap cedera, infeksi, dan inflamasi.²⁴ Inflamasi kronis mempunyai peran penting dalam inisiasi, promosi, progresi, dan metastasis dari tumor. Hal ini telah disampaikan oleh banyak peneliti. Sebagian besar penelitian memfokuskan

pada IL 6 yang dianggap memainkan peran utama.²⁵ Overekspresi dari IL 6 tampaknya memiliki peran penting dalam patogenesis beberapa kanker, seperti payudara, ginjal, kolon, prostat, kandung kemih, mieloma, dan ovarium.²⁶

Kadar serum IL-6 diketahui lebih tinggi didapatkan pada pasien kanker ovarium dibandingkan pasien sehat atau pasien dengan tumor jinak ovarium. Saat ini sudah diketahui dengan baik bahwa gejala yang berhubungan dengan kanker diinduksi oleh sitokin yang sama yang meregulasi pertumbuhan tumor dan fungsi sistem imun.²⁷ Penelitian saat ini memperlihatkan bahwa IL-6 berperan besar pada kejadian ini dan progresi serta prognosis dari kanker ovarium.^{28,29} Tingginya kadar serum IL-6 secara unik berhubungan dengan kanker ovarium dibandingkan dengan kanker ginekologi lain.²⁹ Kadar IL-6 ditemukan meningkat pada cairan kista dan asites kanker ovarium dibandingkan tumor jinak ovarium.^{30,31} Begitu juga IL-6 yang terdapat dalam asites berhubungan secara signifikan dengan ukuran tumor dan jumlah asites.¹⁵

Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata kadar IL-6 pada kelompok sitoreduksi suboptimal lebih besar dibandingkan dengan sitoreduksi optimal. Nilai rerata sitoreduksi suboptimal adalah 137,72 dengan standar deviasi sebesar 107,658. Sitoreduksi optimal memiliki nilai rerata sebesar 62,20 dan standar deviasi sebesar 66,330, dengan nilai $p = 0,009$ (nilai $p < 0,05$), yang berarti bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kadar IL-6 terhadap kelompok sitoreduksi optimal dengan sitoreduksi suboptimal. Berdasarkan korelasi Eta, terdapat korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang kecil (tidak erat) antara kadar IL-6 dengan luaran operasi, dengan nilai $p = 0,016$ ($p < 0,05$).

Cut off point IL-6 pada penelitian ini adalah 64,9 dengan nilai sensitivitas 72,2% dan nilai spesifisitas sama dengan sensitivitas, yaitu 72,2%. Hal ini berarti bahwa 72,2% pasien dengan kadar IL-6 prabedah lebih besar dari 64,9 diprediksi akan menjalani sitoreduksi suboptimal. Apabila digabungkan, pemeriksaan Ca 125 dan IL-6 prabedah dihubungkan dengan sitoreduksi ternyata didapatkan *cut off point*-nya adalah 418,5 dengan nilai sensitivitas 88,9% dan nilai spesifisitas 72,2%. Nilai p yang diperoleh adalah sebesar 0,0001, yang berarti signifikan untuk penelitian ini, dengan interval kepercayaan 78,1% hingga 99,0%. Artinya, skor kombinasi ini dapat dipergunakan untuk memprediksi luaran operasi.

Peningkatan kadar IL-6 pada penderita dengan sitoreduksi suboptimal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan peranan IL-6 dalam proses invasi, metastasis, pembentukan asites, dan memengaruhi angiogenesis sehingga memungkinkan sel kanker ovarium tumbuh di tempat lain yang menyebabkan kesulitan dalam melakukan pengangkatan massa kanker secara optimal.³²⁻³⁷

KESIMPULAN

Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi resektabilitas massa saat dilakukan laparotomi, yaitu operator, lokasi massa, asites lebih dari 1000 mL, dan karsinomatosis. Massa di limfa lebih dari 1 cm, massa diparenkim hati, massa yang besar sampai ke diafragma, dan kadar CA-125 pre-operatif > 500 mIU/L akan meningkatkan kemungkinan sitoreduksi suboptimal.^{11,12,13}

DAFTAR PUSTAKA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2013; 63(1):11–30
2. Reis LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2001.
3. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nyaard IE. Danforth's obstetrics and gynecology. 10th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2008.
4. Howlander NA, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF. SEER cancer statistic review 1975–2009. National Cancer Institute; 2011
5. Baker TR, Piver MS. Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol*. 1994;10(4):242–8.
6. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*. 2000;19(3):3–10.
7. Azam-Sadat M, Marjan MM, et al. Can Primary optimal cytoreduction be Predicted In advanced epithelial Ovarian cancer Preoperatively? *World Journal Of Surgical Oncology*. 2010;8:11
8. Bristow BE, Tomacruz BS, Armstrong DK, Elmontz EL. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:1248–1259.
9. Vergote I, DeWever I, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 258 patients. *Gynecol Oncol*. 1998;71:431–6.
10. Hoskins WJ, McGurie WP, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:974–80.
11. Berek JS, Novak E. *Berek & Novak's gynecology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins; 2007.
12. Chereau E, Ballester M, et al. Advanced ovarian cancer: criteria of resectability. *Bull Cancer*. 2009;96(12):1189–97.
13. Modarres-Gilani M, Ghaemmaghami F, et al. Can preoperative CA-125 predict resectability of tumor in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma? *J Act Med Iran*. 2004;42(6):419–3.
14. Androno. *Sinopsis Kanker Ginekologi*. 3th ed. Jakarta: Pustaka Spirit; 2009.
15. Jostock T, Mu" llberg J., et al. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur. J. Biochem*. 2001;268:160–167
16. Barbara A. Goff. Advanced Ovarian Cancer: What Should Be The standard of Care? *JGO* 2013;24(1):83–91
17. Hibi M., Murakami M., et al. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. *Cell*. 1990;63:1149–1157
18. Hirano T, Nakajima K., and Hibi M. Signaling mechanisms through gp130: a model of the cytokine system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1997;8:241–252
19. Gerenstein C, Eijkemans M, et al. Nomogram for suboptimal cytoreduction at primary surgery for advanced stage ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2011;31:4043–50.
20. Hashizume M., Hayakawa N., and Mihara, M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF- α and IL-17. *Rheumatology*. 2008;47:1635–1640
21. Macciò A, Madeddu C, Mantovani G. Glucose metabolism. In: Mantovani G, edi- tor. Cachexia and wasting: a modern approach. New York: Springer; 2006. pp. 195–203.
22. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Med Res Rev*. 1999;19:223–48.
23. Mantovani G, Madeddu C, Macciò A, et al. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:1651–9.
24. Mihara M., Nishimoto N., and Ohsugi Y. The therapy of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody. *Expert Opin. Biol. Ther*. 2005;5:683–690
25. Lane D., Matte I., et al. Prognostic significance of IL-6 and IL-8 ascites levels in ovarian cancer patients. *BMC Cancer* 2011;11:210
26. Clendenen T.V., Lundin E., et al. Circulating inflammation markers and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2011;20(5):799–810
27. Ara T., Song L., et al. Interleukin-6 in the bone marrow microenvironment promotes the growth and survival of neuroblastoma cells. *Cancer Res*. 2009;69:329–337

28. Martens A.S., Bode J.G., et al. The cytoplasmic domain of the interleukin-6 receptor gp80 mediates its basolateral sorting in polarized Madin–Darby canine kidney cells. *J. Cell Sci.* 2000;113:3593–3602
29. Rose-John S. and Neurath M.F. IL-6 trans-signaling: the heat is on. *Immunity.* 2004;20:2–4
30. Mihara M., Hasizume M., et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical Science.* 2012;122:143-159.
31. Narazaki M., Yasukawa K., et al. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. *Blood.* 1993;82:1120–1126
32. Wang Y, LiL, et al. Interleukin-6 signaling regulates anchorage-independent growth, proliferation, adhesion and invasion in human ovarian cancer cells. *Cytokine.* 2012;59:228–236
33. Rabinovich A., Medina L., et al. Regulation of ovarian carcinoma SKOV-3 cell proliferation and secretion of MMPs by autocrine IL-6. *Anticancer Res.* 2007; 27:267–272
34. Nilsson MB, Langley RR, Fidler IJ. Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine. *Cancer Res.* 2005;65:10794–10800
35. Scambia G., Testa U., et al. Prognostic significance of interleukin 6 serum levels in patients with ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1995;71:354–356
36. Scambia G., Testa U., et al. Interleukin-6 serum levels in patients with gynecological tumors. *Int J Cancer.* 1994;57:318–323
37. Plante M, Rubin SC, et al. Interleukin-6 level in serum and ascites as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 1994;73:1882–1888